

# Мультицентровое открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед

Муравьев Ю.В.<sup>1</sup>, Мазуров В.И.<sup>2</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия <sup>1</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; <sup>3</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; <sup>3</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев; [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

**Contact:** Yuri Muravyev; [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Поступила 14.03.16

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку эффективности метотрексата (МТ) в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения и МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, применяемых перорально, в одинаковых дозах, равных 15 мг/нед, при ревматоидном артрите (РА).

**Материал и методы.** Исследование проводилось в двух центрах: ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой и Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. В каждом из центров больные рандомизированы на две группы — основную и контрольную. В основной группе больных применялся МТ в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения в дозе 15 мг/нед. Контролем были больные РА, получающие МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, внутрь, один раз в неделю, в той же дозе, что и в основной группе. Основным критерием оценки эффективности терапии является динамика индекса активности заболевания DAS28. Дополнительно для оценки эффективности использовались и другие критерии: оценка активности заболевания врачом, оценка функционального состояния (HAQ); уровень С-реактивного белка. Безопасность применяемых препаратов оценивалась во время каждого визита: учитывались субъективные ощущения больных, данные осмотра и лабораторных исследований.

**Результаты и обсуждение.** После рандомизации (суммарно в двух центрах), основная группа включала 42 больных, контрольная — 23. На основании 95% доверительного интервала для среднего можно сделать заключение о не меньшей эффективности МТ в форме раствора для подкожного введения (основная группа) в сравнении с таблетированной лекарственной формой МТ (контрольная группа). Было показано, что подкожное применение МТ связано с меньшей частотой коррекции терапии, не отличалось по токсичности и было эффективнее перорального приема МТ. Кроме того, подкожное введение МТ позволяет заметно снизить потребность в назначении генно-инженерных биологических препаратов.

Конечное значение DAS28 в основной группе не превосходит аналогичный показатель в контрольной (t-критерий). Ремиссия наблюдалась только при подкожном введении препарата.

Таким образом, на основании результатов исследования можно сделать вывод, что МТ в форме концентрированного (50 мг/мл) раствора для подкожного введения может быть препаратом выбора для лечения больных активным РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; метотрексат в форме раствора для подкожного введения.

**Для ссылки:** Муравьев ЮВ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Мультицентровое открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):175-182.

## TWELVE-WEEK MULTICENTER OPEN-LABEL RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF METHOTREXATE AS A CONCENTRATED SOLUTION FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION AND AS 15-MG TABLETS PER WEEK FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Muravyev Yu.V.<sup>1</sup>, Mazurov V.I.<sup>2</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,3</sup>

**Objective:** to evaluate of the efficacy of methotrexate (MTX) as a concentrated solution (50 mg/ml) for subcutaneous administration versus coated tablets at equal oral doses of 15 mg/week for rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** The study was conducted at two centers: the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and the Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Federal Agency for Healthcare and Social Development. At each center, the patients were randomized into two groups: a study group and a control group. In the study group, MTX was used as a concentrated solution (50 mg/ml) for subcutaneous administration at a dose of 15 mg/week. The controls were patients with RA who took MTX as coated tablets once weekly at the same dose as used in the study group. A trend in the 28-joint disease activity score (DAS28) was a main criterion for evaluating therapy efficiency. For efficiency evaluation, other criteria were additionally used; these included disease activity assessment by a physician; functional status assessment (Health Assessment Questionnaire); C-reactive protein level. The safety of the used MTX formulations was evaluated during each visit: the patients' subjective sensations and examination and laboratory findings were kept in mind.

**Results and discussion.** After randomization (totally at the two centers), the study group included 42 patients and the control group comprised 23. Based on 95% confidence interval for the mean, it may be concluded that the efficiency of MTX as a solution for subcutaneous administration (the study group) is no less than that of MTX as tablets

(the control group). Subcutaneous MTX was shown to be associated with the lower rate of therapy correction than oral MTX; and did not differ from it in toxicity. In addition, subcutaneous MTX may noticeably reduce the need for biological agents. The final DAS28 value in the study group does not exceed that in the control group (t-test). Remission was observed only after subcutaneous administration of the drug.

**Conclusion.** Based on the findings, it can be concluded that MTX as a concentrated (50 mg/ml) solution for subcutaneous administration may be the drug of choice for the treatment of patients with active RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis; methotrexate as a solution for subcutaneous administration.

**For reference:** Muravyev YuV, Mazurov VI, Nasonov EL. Twelve-week multicenter open-label randomized comparative study of the efficacy and safety of methotrexate as a concentrated solution for subcutaneous administration and as 15-mg tablets per week for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):175-182 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-175-182>

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Основным препаратом в лечении РА уже более 30 лет считается метотрексат (МТ). Из больных РА, начавших лечение МТ, спустя 5 лет около 50% продолжают применять его, это намного больше, чем в отношении других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [2–4]. Препарат позволяет длительно (до 12 лет) и эффективно контролировать течение РА [5, 6]. За 6–12 мес лечения МТ ремиссии (DAS28 <2,6 или DAS44 <1,6) достигают 13–68% больных с недавно возникшим (ранним) РА, ранее не получавших БПВП [7–14]. В 2013 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендовала МТ как основной препарат первой линии лечения РА [15]. В настоящее время МТ – основной лекарственный препарат и «золотой стандарт» в лечении РА, а также ключевой препарат комбинированной терапии с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [16, 17], однако исследования по оптимизации его применения продолжаются.

МТ применяется при РА в дозах 7,5–30 мг/нед перорально или парентерально. Парентеральное применение по сравнению с пероральным улучшает как биодоступность препарата, так и его терапевтический эффект [18–20]. После появления предварительно заполненных шприцев, содержащих МТ в концентрации 10 мг/мл и позволяющих больным самостоятельно делать инъекции в домашних условиях (методжект), значение подкожного способа применения МТ значительно возросло. Опубликованы результаты оценки эффективности и безопасности этого препарата в России [21–23]. Согласно ряду сообщений, концентрированный (50 мг/мл) раствор МТ для подкожного введения позволяет значительно уменьшить объем вводимого препарата (особенно при назначении его в высоких дозах), что делает лечение более комфортным [24–27]. Эта лекарственная форма МТ уже зарегистрирована в других странах.

**Цель исследования** – провести сравнительную оценку эффективности МТ в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения и МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, применяемых перорально, в одинаковых дозах, равных 15 мг/нед, при РА.

### Материал и методы

Проведено мультицентровое открытое рандомизированное контролируемое 12-недельное сравнительное исследование эффективности и безопасности МТ в форме раствора для подкожного введения и МТ в форме таблеток в параллельных группах у больных с вновь выявленным РА, не получавших ранее лечение МТ, и больных активным РА (индекс активности заболевания – DAS28 >3,2), полу-

чавших ранее МТ перорально в дозе не более 10 мг/нед. Исследование проводилось в двух центрах: ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой и Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Фаза исследования – III.

В каждом из центров больные рандомизированы на две группы – основную и контрольную. В основной группе больных применялся МТ в форме концентрированного раствора (50 мг/мл) для подкожного введения в дозе 15 мг/нед. Контрольную группу составили больные РА, получающие МТ в форме таблеток, покрытых оболочкой, внутрь один раз в неделю в той же дозе, что и в основной группе. Доза 15 мг/нед считается средней дозой МТ, применяемой при РА.

Все больные как основных, так и контрольных групп один раз в неделю получали 5 мг фолиевой кислоты (таблетки) через 24 ч после применения МТ. Схема исследования приведена на рис. 1.

### Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины старше 18 лет, прошедшие обследование в рамках скрининга;
- подписание информированного согласия (в исследование включены только больные, ознакомившиеся с информацией для пациента и подписавшие информированное согласие);
- неучастие в других клинических исследованиях в течение по меньшей мере 30 дней до включения в данное исследование;
- наличие диагноза РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., в активной форме (DAS28 >3,2) [28]. В исследование включались как вновь выявленные больные, ранее не получавшие лечение, так и больные, получающие терапию МТ, но в дозе не более 10 мг/нед;

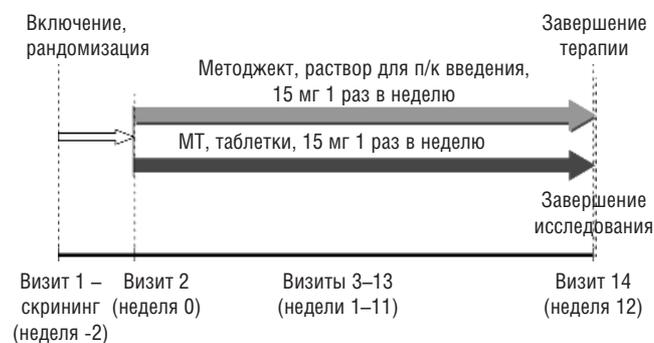


Рис. 1. Схема проведения исследования

- функциональный класс РА не выше III (включительно);
- отсутствие противопоказаний к назначению МТ;
- данные электрокардиографии (ЭКГ) без клинически значимых изменений;
- отсутствие инфекционных и других болезней, сопровождавшихся повышением температуры тела до фебрильных значений, в течение по меньшей мере 14 дней, предшествующих первому назначению исследуемых препаратов;
- у женщин детородного возраста до начала лечения МТ должны быть получены отрицательные тесты на беременность;
- у больных, получавших лечение РА до включения в исследование, дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и системных глюкокортикоидов (ГК; не более 10 мг в пересчете на преднизолон) не должны были изменяться в течение по крайней мере 2 нед до начала терапии в рамках исследования;
- наличие у субъекта исследования действующего полиса обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата.

**Критерии исключения:**

- участие больных в каких-либо исследованиях в настоящее время или в прошлом, менее чем за 30 дней до даты скрининга;
- беременность или кормление грудью;
- случаи гиперчувствительности к МТ или препаратам фолиевой кислоты в анамнезе;
- нарушения функции костного мозга, нарушение функции печени, почек;
- IV функциональный класс РА;
- Наличие любых других противопоказаний к назначению МТ;
- гиперчувствительность к лекарственным препаратам, астма, крапивница или другие тяжелые аллергические заболевания в анамнезе, а также сенная лихорадка в период наблюдения;
- злокачественные новообразования в анамнезе или на момент скрининга;
- наличие любого (помимо основного) заболевания (острого или хронического) в активной фазе;
- наличие в анамнезе хронических или рецидивирующих метаболических заболеваний, заболеваний почек, печени, легких, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), неврологических заболеваний (в особенности эпилептических припадков), эндокринологических заболеваний, заболеваний иммунной системы, психиатрические, сердечно-сосудистые заболевания, миопатии, тенденции к кровотечениям, гематологические заболевания;
- результаты лабораторных тестов свидетельствуют о наличии сопутствующего заболевания и/или требуют проведения дополнительных обследований;
- положительный результат теста на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ);
- положительный результат теста на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg);
- положительный результат теста на антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV);

- заболевания легких;
- туберкулез;
- активные язвы верхних отделов ЖКТ;
- острые инфекционные заболевания или обострение хронической инфекции;
- вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения МТ;
- алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе;
- повышенное употребление алкоголя (регулярно >35 г в пересчете на этанол в день или регулярно >245 г в пересчете на этанол в неделю);
- повышенное употребление ксантин-содержащих напитков (эквивалентное пяти чашкам кофе в день и более).

**Досрочное прекращение участия в исследовании и исключение участников из оценки**

Досрочное прекращение участия в исследовании может происходить по инициативе участника или исследователя в следующих случаях:

- ошибочное включение в исследование пациента, не отвечающего критериям включения. Если в силу тех или иных причин в исследование был включен пациент, не отвечающий критериям включения, то он должен быть исключен;
- наличие серьезных нежелательных реакций (НР), делающих дальнейшее участие в исследовании невозможным;
- развитие острых инфекционных заболеваний или обострение хронической инфекции, развитие других интеркуррентных заболеваний;
- возникновение ситуаций, требующих отмены препарата в соответствии с положениями инструкции по применению;
- неэффективность проводимой терапии;
- значительные отклонения от протокола исследования;
- несоблюдение участником требований протокола исследования;
- отзыв участником информированного согласия;
- причины административного характера;
- другая причина.

Рандомизация больных, удовлетворяющих критериям включения в исследование и подписавших информированное согласие, проведена во время второго визита, перед началом терапии. Участник исследования собственноручно, случайным методом выбирает из емкости один из конвертов, в которые вложены предварительно подготовленные свернутые листки бумаги, на внутренней стороне которых нанесено условное обозначение: «О» (основная группа) или «К» (контрольная группа). В каждом исследовательском центре подготовлены конверты, содержащие листки с обозначениями «О» и «К», в соотношении 2:1.

Действующим веществом препарата, назначенного больным основных групп, является динатриевая соль МТ, хорошо растворимая в воде, что необходимо для образования водного раствора МТ для инъекций. В 1 мл препарата содержится 54,84 мг МТ динатрия, что эквивалентно 50 мг МТ. Препарат сравнения: МТ для перорального приема (таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг, производитель ОАО «Валента Фармацевтика»).

У больных РА, получавших НПВП и ГК на момент включения в исследование, дозы НПВП и ГК ( $\leq 10$  мг/сут в пересчете на преднизолон), которые такие больные получали в течение предшествующих 2 нед, не изменялись в течение всего периода исследования; внутрисуставные введения ГК отменены на весь период исследования.

Основным критерием оценки эффективности терапии является динамика индекса активности заболевания DAS28 [29].

Дополнительно для оценки эффективности использовались и другие критерии:

- оценка общего состояния здоровья врачом (ООЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ от 0 до 100 мм);
- оценка функционального состояния (HAQ);
- уровень С-реактивного белка (СРБ).

Безопасность применяемых препаратов оценивали во время каждого визита; учитывали субъективные ощущения больных, данные осмотра и лабораторных исследований.

**Статистический анализ.** Описательная статистика включает определение среднего, стандартного отклонения; при необходимости, в случае несоответствия распределения нормальному, — медианы, верхнего и нижнего квартилей. Частотные характеристики описываются как процент встречаемости. Динамика значений оцениваемых показателей оценивалась с применением t-теста, ANOVA. Для частотных характеристик использован точный метод Фишера.

Нулевая гипотеза состоит в том, что конечное значение индекса активности DAS28 в основной группе окажется более чем на 0,5 балла выше, чем в контрольной группе (односторонний тест).

При использовании для поиска различий средних значений t-теста мощности исследования при поиске разницы между предполагаемым значением индекса DAS28 4,0 и 4,5 и стандартном отклонении ( $\sigma$ ), равном 0,8, при наличии 40 больных в основной группе (в группу сравнения вошли 20 больных) будет равна 73%, что является достаточным в рамках проводимой работы.

**Таблица 1** Характеристика больных РА, включенных в исследование

Показатели	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=23)
Пол, женщины/мужчины, n (%)	34 (81)/8 (19)	17 (73,9)/6 (26,1)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	53,8 $\pm$ 12,2	54,59 $\pm$ 10,6
Длительность болезни на момент включения, годы, $M \pm \sigma$	8,2 $\pm$ 9,2	8,55 $\pm$ 7,8
Курение, n (%)	8 (19)	2 (8,7)
Позитивные по ревматоидному фактору, n (%)	38 (90,5)	18 (78,3)
Эрозии суставных поверхностей (по данным рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп), n (%)	29 (69,0)	14 (60,9)
DAS28, $M \pm \sigma$	5,44 $\pm$ 1,08	5,51 $\pm$ 0,94
HAQ, $M \pm \sigma$	1,51 $\pm$ 0,70	1,50 $\pm$ 0,62
Функциональный класс, n (%):		
I	16 (38,1)	8 (34,7)
II	23 (54,8)	11 (47,8)
III	1 (2,4)	2 (8,7)
Получали терапию на момент рандомизации, n (%):		
НПВП	20 (47)	9 (39,1)
ГК	14 (33,3)	9 (39,1)

**Анализ результатов исследования.** Полученные результаты внесены в базу данных для дальнейшей статистической обработки в программе Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Анализ результатов исследований проведен с использованием стандартных статистических методов анализа данных клинических исследований. В анализ вошли все больные, начавшие терапию препаратом (intention to treat analysis — ИТТ). В случае выбывания больного использованы последние доступные данные в качестве расчетных на момент завершения исследования (last observation carried forward — LOCF). Анализ проведен по объединенным данным двух исследовательских центров. Основной оцениваемый показатель эффективности лечения — индекс активности DAS28.

**Таблица 2** Анализ различий между основной и контрольной группами по клинико-лабораторным показателям до назначения лечения ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	t-критерий	p
ЧБС28	11,07 $\pm$ 5,97	11,74 $\pm$ 5,56	-0,44	0,66
ЧПС28	5,95 $\pm$ 4,95	7,04 $\pm$ 5,16	-0,84	0,41
Длительность утренней скованности, мин	93,33 $\pm$ 61,14	124,35 $\pm$ 94,48	-1,53	0,13
СОЭ (по Вестергрону), мм/ч	27,42 $\pm$ 18,16	29,30 $\pm$ 18,19	-0,40	0,69
Уровень СРБ, мг/л	24,49 $\pm$ 29,99	23,16 $\pm$ 21,26	0,19	0,85
DAS28	5,44 $\pm$ 1,08	5,51 $\pm$ 0,94	-0,29	0,77
HAQ	1,51 $\pm$ 0,70	1,50 $\pm$ 0,62	0,03	0,97
Гемоглобин, г/л	126,67 $\pm$ 14,46	128,13 $\pm$ 15,30	-0,38	0,70
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	8,54 $\pm$ 10,07	8,13 $\pm$ 1,94	0,19	0,85
Общий белок, г/л	73,26 $\pm$ 4,06	71,71 $\pm$ 5,46	1,24	0,22
Креатинин, мкмоль/л	69,41 $\pm$ 18,80	77,70 $\pm$ 19,49	-1,52	0,13
АСТ, Ед/мл	22,42 $\pm$ 7,43	20,52 $\pm$ 11,89	0,79	0,43
АЛТ, Ед/мл	20,79 $\pm$ 11,05	20,28 $\pm$ 11,38	0,17	0,86

**Примечание.** ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 3 Значения DAS28 в исследуемых группах после завершения лечения

DAS28	Число больных	Среднее значение (95% ДИ)	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Основная группа	39	4,12 (3,72–4,52)	1,60	6,69	1,22
Контрольная группа	21	4,38 (3,80–4,96)	2,70	6,66	1,26

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4 Значения DAS28 в исследуемых группах после завершения лечения (анализ ИТТ)

DAS28	Число больных	Среднее значение (95% ДИ)	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
Основная группа	42	4,24 (3,84–4,63)	1,60	6,69	1,25
Контрольная группа	23	4,36 (3,81–4,91)	2,70	6,66	1,23

Таблица 5 Влияние проведенного 12-недельного лечения на динамику активности воспалительного процесса (показатель DAS28)

Показатели эффективности лечения	После 12-недельного лечения (анализ ИТТ)	
	основная группа (n=42)	контрольная группа (n=23)
Ремиссия (DAS28 <2,6), n (%)	5 (11,9)	0
Низкая активность (DAS28 <3,2), n (%)	11 (26,2)	8 (34,8)
Хороший ответ (по DAS28), n (%)	10 (23,8)	7 (30,4)

**Результаты**

После рандомизации (суммарно в двух центрах) основная группа включала 42 больных, контрольная – 23. Характеристика больных РА, включенных в исследование после рандомизации, представлена в табл. 1.

Специально проведенный анализ (t-тест и тест Манна–Уитни) не обнаружил значимых различий между группами. Анализ клинико-лабораторных различий между основной и контрольной группами представлен в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что по клинико-лабораторным показателям группы также были сопоставимы. В процессе проведения исследования выбыли пять больных (три – в основной и два – в контрольной группе): в связи с отказом от лечения – два, с отсутствием (по техническим причинам) возможности продолжить оценку состояния – два, развитием острого инфаркта миокарда на 8-й неделе –

один больной. Значения DAS28 к окончанию лечения представлены в табл. 3 и 4.

На основании 95% ДИ для среднего можно сделать заключение о не меньшей эффективности МТ в форме раствора для подкожного введения (основная группа) в сравнении с таблетированной лекарственной формой МТ (контрольная группа). Конечное значение DAS28 в основной группе не превосходит аналогичный показатель в контрольной (t-критерий).

Показатели активности РА после проведенного лечения представлены в табл. 5.

В основной группе наблюдалось достижение ремиссии у нескольких больных, в отличие от контрольной группы, однако различие не носило достоверного характера (p=0,15; точный тест Фишера).

Динамика индекса DAS28 в исследуемых группах была сопоставима (двусторонний дисперсионный анализ, p=0,91; рис. 2).

Влияние 12-недельного лечения на клинико-лабораторные показатели, отражающие активность воспалительного процесса у больных РА, представлено в табл. 6.

Из таблицы видно, что клинические показатели за период лечения достоверно улучшились.

Проведенный анализ различий между основной и контрольной группами по изучаемым клинико-лабораторным показателям после окончания лечения представлен в табл. 7. Различий не установлено.

На рис. 3 показана динамика значений HAQ в группах в процессе лечения (анализ ИТТ). Различий не установлено (двусторонний дисперсионный анализ, p=0,96).

Легкие НР, не потребовавшие отмены лечения, наблюдались у двух больных (по одному в каждой группе). Данных о развитии местных реакций после подкожного введения МТ не зарегистрировано.

**Обсуждение**

МТ является самым применяемым при РА, наиболее эффективным БПВП и основным компонентом комбинированной терапии [30, 31]. Это обусловлено сочета-

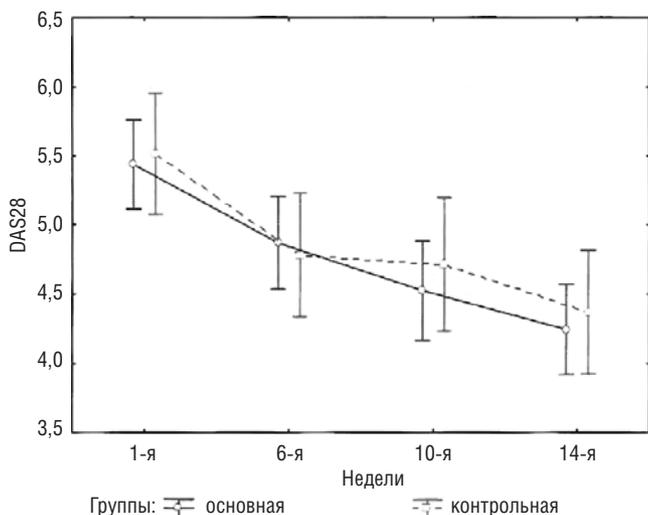


Рис. 2. Динамика индекса DAS28 у больных исследуемых групп (анализ ИТТ)

Таблица 6 Эффективность 12-недельного лечения больных РА сравниваемыми лекарственными формами МТ

Показатель	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения, М±σ	после лечения, М±σ	t-критерий	p	до лечения, М±σ	после лечения, М±σ	t-критерий	p
ЧБС	11,07±5,97	7,33±5,21	3,04	0,0003	11,37±5,52	8,8±4,54	1,95	0,057
ЧПС	5,95±4,93	1,92±2,69	4,62	0,00001	7,04±5,16	2,73±2,71	3,53	0,0009
ООЗВ, мм ВАШ	51,16±18,06	33,69±17,35	4,77	0,000008	56,43±15,25	39,47±20,30	3,20	0,0025
Уровень СРБ, мг/л	24,49±29,99	19,16±28,37	0,79	0,42	23,16±21,26	24,64±30,59	-0,18	0,85
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	27,41±18,16	23,30±14,05	1,13	0,26	29,30±18,19	24,77±20,24	0,79	0,43

Таблица 7 Различия между конечными результатами лечения основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, М±σ	Контрольная группа, М±σ	t-критерий	p
ЧБС28	7,33±5,21	8,82±4,54	-1,15	0,25
ЧПС28	1,92±2,69	2,73±2,71	-1,15	0,25
Длительность утренней скованности, мин	48,12±41,19	55,55±40,72	-0,56	0,57
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	23,30±14,05	24,77±20,24	-0,33	0,74
Уровень СРБ, мг/л	14,24±20,23	16,36±18,14	-0,40	0,68
Гемоглобин, г/л	128,13±14,70	133,72±15,64	-1,29	0,20
Лейкоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	6,83±1,83	10,18±13,76	-1,50	0,13
Общий белок, г/л	73,66±5,11	73,95±7,87	-0,05	0,95
Креатинин, мкмоль/л	71,38±11,96	76,93±19,90	-1,36	0,17
АСТ, Ед/мл	22,25±14,56	23,58±12,95	-0,34	0,73
АЛТ, Ед/мл	19,64±10,52	21,41±7,30	-0,70	0,48

нием доказанной эффективности, приемлемого профиля безопасности и клинического опыта нескольких поколений ревматологов.

МТ для лечения РА может назначаться внутрь, внутримышечно или подкожно. Сравнительные исследования фармакокинетики низких доз МТ при РА показали сопоставимые результаты после его внутримышечного и подкожного применения, что указывает на взаимозаменяемость этих способов. Подкожное введение МТ более удобно и менее болезненно [32, 33]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности МТ, применявшегося внутримышечно и подкожно, показало, что уровень препарата в сыворотке мало зависел от способа его введения, однако семь из восьми больных предпочли самостоятельное подкожное введение препарата [34]. Преимуществом подкожного введения МТ является линейная абсорбция, которая потенциально улучшает эффективность препарата по сравнению с его таблетированной формой в той же дозе [35]. Доказательства более выраженного лечебного эффекта и меньшей желудочно-кишечной токсичности при парентеральном применении МТ по сравнению с пероральным поддержаны Канадской ассоциацией ревматологов, рекомендующей начинать лечение больных РА с подкожного назначения МТ [36, 37]. В клинической практике при отсутствии эффекта от перорального лечения МТ пациентов обычно переводят на другой БПВП или ГИБП. Подкожное применение МТ может быть альтернативой такого перевода. Проведено исследование, в течение которого МТ назначался подкожно больным РА, у которых его таблетированная форма отменялась из-за неэффективности или НР [38]. Средний период подкожного применения МТ у этих пациентов составил 8,9 года. Современная практика назначения МТ заключается в применении высоких доз и быстром их увеличении с шагом 2,5 мг с использованием

«промежуточных» доз [39]. В систематическом обзоре показаны лучшие исходы при назначении высоких доз МТ [40]. Оказалось, что абсорбция МТ улучшается при парентеральном назначении МТ, особенно в дозах, превышающих 15 мг/нед [33]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании подкожное применение МТ (15 мг/нед) превосходило эффективность перорально принимаемого МТ в той же дозе [20]. В наблюдательных исследованиях при переводе с парентерального на пероральное применение МТ отмечались частые обострения, с нарастанием НР со стороны ЖКТ [36]. В недавнем когортном исследовании 75% больных, получавших МТ подкожно после перорального применения МТ, продолжали эффективное лечение в течение 2 лет [24].

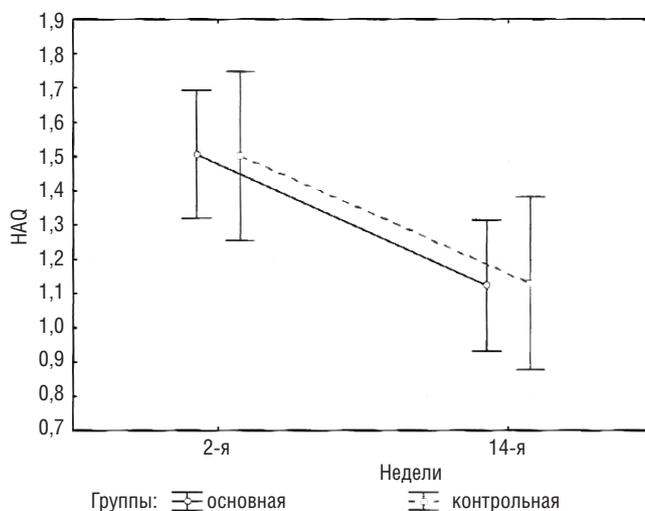


Рис. 3. Динамика значений HAQ в группах в процессе лечения

Проведенное сравнительное исследование эффективности подкожного и перорального назначения МТ при раннем РА в обычной клинической практике позволило ответить на вопрос, какой из применявшихся способов реже требует коррекции лечения и более эффективен в течение первого года [28]. Было показано, что подкожное применение МТ было связано с меньшей частотой коррекции терапии, не отличалось по токсичности и было эффективнее перорального приема МТ. Кроме того, подкожное введение МТ позволяет заметно снизить потребность в назначении ГИБП [29].

Самостоятельное применение МТ связано с уменьшением числа визитов в поликлинику и улучшением удовлетворенности больных, поэтому при парентеральном назначении МТ предпочтение следует отдавать подкожному способу применения. Оказалось, что удовлетворенность больного/врача зависит от концентрации МТ, применяемого подкожно. При сравнительном назначении МТ подкожно в дозе 20 мг/нед в форме раствора для инъекций (2 мл раствора, концентрация 10 мг/мл) и в форме раствора высокой концентрации для подкожного введения (0,4 мл раствора, концентрация 50 мг/мл) удобство применения было оценено пациентами как хорошее или очень хорошее (34,4 и 90,6% соответственно). Общая оценка (больным и врачом) удобства и простоты использования была заметно выше ( $p < 0,0001$ ) при назначении раствора МТ высокой концентрации (объем которого был в 5 раз меньше). В проекте рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», опубликованном 2 года назад, указано, что при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму

препарата; у пациентов с высокой активностью РА, которым показано назначение высокой дозы МТ ( $\geq 15$  мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата [41].

### Выводы

1. Двенадцатинедельное лечение РА МТ в форме концентрированного (50 мг/мл) раствора для подкожного введения в дозе 15 мг/нед не уступало по эффективности и безопасности применению аналогичной дозы таблетированной формы МТ.

2. Ремиссия наблюдалась только при подкожном введении препарата.

3. МТ в форме концентрированного (50 мг/мл) раствора для подкожного введения может быть препаратом выбора для лечения больных активным РА.

### Прозрачность исследования

Исследование проводилось по протоколу № Мет 50-08/2011 Ру «Мультицентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Методжект (метотрексат динатрия) раствор для подкожного введения в сравнении с зарегистрированным препаратом метотрексат таблетки покрытые оболочкой при однократном еженедельном применении у больных ревматоидным артритом».

Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2008].
- Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol*. 2002;29:1631-8.
- Bannwarth B, Labat L, Moride Y, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs*. 1994;47:25-50. doi: 10.2165/00003495-199447010-00003
- Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, et al. Long-term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:207-11. doi: 10.1136/ard.2004.023408
- Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, et al. Long-term methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow up of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol*. 2000;27:1864-71.
- Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum*. 1992;35:138-45. doi: 10.1002/art.1780350203
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37. doi: 10.1002/art.21519
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4
- Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432-43. doi: 10.1002/art.20568
- Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1870-7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
- Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1356-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203243

14. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
16. Kay J, Westhovens R. Methotrexate: the gold standard without standardization. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1081-2. doi: 10.1136/ard.2008.102822
17. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 31:S179-185.
18. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645-8.
19. Kubisch SA, Weigand T, Plischke H, Menninger H. Bioverfügbarkeit von Methotrexat (MTX) in unter verschiedenen Applikationsarten [Bioavailability of Methotrexate (MTX) following different routes of application]. *Akt Rheumatol*. 2004;29:197-200 (In Germ.). doi: 10.1055/s-2004-813426
20. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
21. Муравьев ЮВ, Денисов ЛН, Алексеева АВ и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):58-61. [Muravyev YV, Denisov LN, Alekseyeva AV, et al. 24-week open-label controlled randomized comparative study of the injectable and tableted formulations of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):58-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1462
22. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ и др. Оценка влияния метотрексата на острофазовый ответ при ревматоидном артрите после лечения в течение 12 недель. Клиническая медицина. 2014;(3):59-62 [Murav'ev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, et al. Assessing the impact of methotrexate in the acute phase response in rheumatoid arthritis after treatment for 12 weeks. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(3):59-62 (In Russ.)].
23. Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371-4 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchichina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
24. Auvinet B, Jarrier I, Le Levier F, et al. [Compared bioavailability of methotrexate administered orally or intramuscularly in rheumatoid arthritis]. *Presse Med*. 1992;21(17):822 (In French).
25. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005;57(2):163-72. doi: 10.1124/pr.57.2.3
26. Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, et al. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci*. 1989;78(2):165-71. doi: 10.1002/jps.2600780219
27. Müller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jürgens J, et al.; MC-MTX.10/RH Study Group. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2010;4:15-22. doi: 10.2174/1874312901004010015
28. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
29. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
30. Насонов ЕЛ. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис; 2005. 200 с. [Nasonov EL. *Metotrexat. Perspektivy primeneniya v revmatologii* [Methotrexate. Prospects for use in rheumatology]. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p.]
31. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p.]
32. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:91-4. doi: 10.1002/art.1780330112
33. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1845-9.
34. Arthur V, Jubb R, Homer D. A study of parenteral use of methotrexate in rheumatic conditions. *J Clin Nurs*. 2002;11:256-63. doi: 10.1046/j.1365-2702.2002.00573.x
35. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
36. Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1232-4. doi: 10.1136/ard.2003.011593
37. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1559-82. doi: 10.3899/jrheum.110207
38. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the iREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:72-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
39. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 15. pii: annrheumdis-2014-206504. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504 [Epub ahead of print].
40. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016 Mar;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8
41. Насонов ЕЛ, Мазуров В И, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494